

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

**Гончарова Татьяна Александровна**

**СОСТОЯНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ  
НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ И ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ  
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ  
ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО)

Научный руководитель: **Прохоров Евгений Викторович**  
доктор медицинских наук, профессор  
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО  
заведующий кафедрой педиатрии №1

Официальные оппоненты: **Давидчук Галина Николаевна**  
доктор медицинских наук, профессор  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ  
НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»  
профессор кафедры педиатрии дополнительного  
профессионального образования и прпедевтики педиатрии

**Каладзе Николай Николаевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования. «Крымский федеральный  
университет имени В.И. Вернадского» Медицинской академии  
имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение)  
заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и  
курортологии факультета подготовки медицинских кадров  
высшей квалификации и дополнительного профессионального  
образования

**Белых Наталья Анатольевна**  
доктор медицинских наук, доцент  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Рязанский  
государственный медицинский университет имени академика  
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации  
заведующая кафедрой факультетской и поликлинической  
педиатрии с курсом педиатрии

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Псковский  
государственный университет» Министерства науки и  
высшего образования Российской Федерации**

Защита состоится « 5 » февраля 2020 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО по адресу: 283114, г. Донецк, ул. Панфилова, 3, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства, sovetd01.009.01@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича 16, dntmu.ru.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета Д.01.009.01, к.м.н.

В. В. Вустенко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (далее ИВЗ ОД) занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского возраста (В.К. Таточенко 2012; Е.В. Сергеева и С.И. Петрова, 2016; P. Ramachandran et al., 2012; T. Tapiainen et al., 2016).

В современных условиях ИВЗ ОД остаются ведущей причиной смерти детей первого года жизни – 21,8 на 10 000 родившихся и детей от 1 года до 4 лет – 55,6 на 100 000 детей этого возраста по сравнению с показателем 2,6 на 100 000 детей в возрасте от 5 до 9 лет.

В структуре младенческой смертности болезни органов дыхания стоят на третьем месте (около 7 %), из них около 74 % приходится на пневмонии (С.В. Сидоренко, 2010).

Среди ИВЗ ОД, наряду с наиболее распространённым острым бронхитом (далее ОБ), ввиду распространённости, частого развития осложнений, тяжести течения, нередкой резистентности к проводимой терапии и неблагоприятного прогноза, особое место занимает пневмония (Колосова Н.Г. и соавт., 2016; Давыдова А. Г. и соавт., 2016; Kim W.Y. et al., 2013).

Заболеваемость пневмонией в России, по данным разных авторов, составляет 14–15 ‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек (Г.А. Самсыгина, 2015). В странах Европы показатели варьируют в пределах 34–40 случаев на 1 тысячу детского населения. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2014 году в России на 100 тысяч населения около 350 человек перенесли это заболевание. Пневмония встречается в различные возрастные периоды детства с различной частотой. При этом первый и самый высокий пик приходится на ранний детский возраст, когда пневмония диагностируется приблизительно у 40 из 1000 детей (Самсыгина Г.А., 2009). Естественно, что при такой распространённости заболевания сохраняются высокие показатели, как его всевозможных осложнений, так и летальности.

По данным Самсыгиной Г.А. (2009), смертность от пневмонии (вместе с гриппом) в Российской Федерации в среднем составляет 13,1 на 100 тыс. населения. Причем наивысшая смертность отмечается в первые четыре года жизни детей (30,4 на 100 тыс. населения).

В 2015 году внебольничная пневмония (далее ВП) явилась причиной 15 % смертей среди детей в возрасте до 5 лет во всем мире и 922 000 смертей во всем мире среди детей всех возрастов.

Приведенные данные свидетельствуют, что ИВЗ ОД являются одним из наиболее актуальных разделов педиатрии и имеют, как медицинское, так и социальное значение (Н.Д. Сорока, 2013). Принимая во внимание особо тяжелое течение и высокие показатели летальности у детей раннего возраста, изучение вопросов диагностики, ведущих патогенетических механизмов и более эффективного лечения представляет собой чрезвычайно важную медико-социальную проблему (Таточенко В.К., 2012).

В развитии ВП, наряду с очевидной ролью современных агрессивных пневмотропных возбудителей, среди разнообразных патогенетических

механизмов рассматривают роль иммунных нарушений, расстройств системы гемостаза, дисбаланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, повреждения эндотелиоцитов, общей тканевой гипоксии, негативным влиянием социально-бытовых факторов и др., особое внимание в последние годы привлекают вопросы, связанные с изучением частоты регистрации и характера сопутствующих заболеванию энергометаболических нарушений детского организма (Сенаторова А.Г., 2009; Кондратова И.Ю., 2010; Давидчук Г.М., 2012).

Известно, что воспалительно измененная при пневмонии альвеолярная ткань и альвеолярно-капиллярная мембрана проявляют высокую энергометаболическую активность по отношению к разнообразным биологически активным веществам, белково-полисахаридным комплексам и др. (Сухоруков В.С., 2007; Иванусь С.Г., 2012 и др.). В подобных условиях следует ожидать что, возникающая в условиях пневмонии и сопутствующей гипоксии, энергометаболическая недостаточность может играть существенную роль в патогенезе заболевания и оказывать негативное влияние на тяжесть течения, частоту вовлечения в процесс различных органов и систем с развитием осложнений и неблагоприятным исходом заболевания в целом.

Одним из ведущих органов-мишеней при ВП у детей, где с высокой долей вероятности может реализоваться энергометаболическая недостаточность с соответствующими морфоструктурными и функциональными изменениями, является сердечно-сосудистая система, прежде всего, миокард.

Совершенно очевидно, что при пневмонии, закономерно сопровождающейся гипоксией, изучение частоты регистрации и характера энергометаболических нарушений, зарегистрированные, прежде всего, по данным морфофункциональных изменений мышцы сердца, позволит определить показания и осуществить дифференцированный подход к корригирующей медикаментозной терапии, что позволит улучшить прогноз заболевания.

Следует полагать, что выяснение вопросов, отражающих частоту регистрации и характер расстройств энергометаболического обеспечения кардиомиоцитов, а также своевременного проведения метаболической коррекции установленных нарушений позволит улучшить энергометаболические процессы миокарда, предупредить осложнения и прогрессирование заболевания, улучшить прогноз.

Безусловный научно-практический интерес представляют подобные исследования и у детей дошкольного и раннего школьного возраста, страдающих наиболее распространенным среди ИВЗ ОД – острым бронхитом (далее ОБ).

Таким образом, актуальность вышеперечисленных проблем явились побудительным мотивом и легли в основу выполнения данной научно-исследовательской работы.

**Степень разработанности темы.** К настоящему времени, исследования, касающиеся изучения энергометаболического статуса при ОБ и при ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС в мировой педиатрической практике отсутствуют. Встречаются лишь единичные работы в странах постсоветского пространства, однако подобные исследования не затрагивают изучение энергометаболических нарушений при пневмонии у детей раннего

возраста с проявлениями ПП ЦНС. Более того, энергометаболический статус в этих исследованиях рассматривается вне связи с изучением степени выраженности эндогенной интоксикации, свойственной пневмонии и без учёта частоты встречаемости и характера неврологических клинических синдромов вследствие перинатального поражения ЦНС и не касаясь оценки нарушенных показателей содержания NSE, – как маркера повреждения мозговой ткани. Следует полагать, что современный подход с одновременным изучением энергометаболического статуса, включая клеточный энергетический обмен, показателей эндогенной интоксикации и NSE при ОБ и ВП у детей с ПП ЦНС и последовательным проведением направленной коррекции выявленных нарушений позволит определить оптимальную диагностическую и терапевтическую тактику, улучшить прогноз в целом.

**Цель и задачи исследования.** Повышение эффективности диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и острого бронхита у детей на основании изучения особенностей энергометаболических нарушений и их коррекции с использованием препарата энерготропного действия.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (острый бронхит, внебольничная пневмония, острый обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит) по материалам областной детской клинической больницы.

2. Определить частоту и характер основных факторов, предрасполагающих к развитию внебольничной пневмонии у детей раннего возраста и острого бронхита у детей дошкольного и младшего школьного возраста в современных условиях.

3. Изучить частоту встречаемости и характер клинических синдромов неврологического статуса, как следствие перинатального поражения ЦНС, с исследованием содержания нейрон-специфической энolahзы в качестве маркера повреждения мозговой ткани, и определением влияния неврологических расстройств на развитие и особенности течения ВП у детей раннего возраста.

4. Исследовать функциональное состояние сердечной деятельности при ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС.

5. Изучить состояние эндогенной интоксикации по данным определения содержания среднемолекулярных пептидов и лактата в крови у детей раннего возраста с осложнённой и неосложнённой ВП и сопутствующим ПП ЦНС, а также у детей дошкольного и младшего школьного возраста с острым бронхитом.

6. Определить особенности митохондриального транспорта метаболизма путём определения общего карнитина в крови и функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена (КЭО) на основании исследования уровня пирувата и его соотношения с лактатом у детей раннего возраста с различным течением ВП и сопутствующим ПП ЦНС, а также у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ОБ.

7. Изучить особенности ферментативного звена КЭО путем определения активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у детей с неосложнённой и осложнённой ВП и у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ОБ.

8. Определить ранговую диагностическую значимость показателей, отражающих состояние эндогенной интоксикации и энергометаболических процессов при ВП у детей раннего возраста с ПП ЦНС.

9. Обосновать целесообразность использования и изучить эффективность коррекции энергометаболических нарушений при осложнённом и неосложнённом течении ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС, а также у детей, страдающих ОБ.

**Объект исследования.** Эндогенная интоксикация, нейрон-специфическая энтолаза, энергометаболические нарушения и их направленная коррекция при ОБ и ВП у детей раннего возраста с ПП ЦНС.

**Предмет исследования.** Частота и характер регистрации нарушенных показателей эндогенной интоксикации, содержания нейрон-специфической энтолазы, как маркера повреждения мозговой ткани и функционального состояния энергетического обмена при ОБ и при осложнённом и неосложнённом течении ВП у детей раннего возраста с ПП ЦНС.

**Научная новизна исследования.** Впервые у детей с ВП и сопутствующим ПП ЦНС изучено содержание нейрон-специфической энтолазы, в качестве маркера повреждения мозговой ткани. Впервые определены частота регистрации и степень нарушения показателей, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации (средне молекулярные пептиды, молочная кислота) в зависимости от тяжести течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующими проявлениями ПП ЦНС, а также среди детей с ОБ. Впервые установлены содержание карнитина, лактата, пирувата и их соотношение, как показателей, отражающих состояние энергометаболического обмена при неосложнённой и осложнённой пневмонии у детей раннего возраста с проявлениями ПП ЦНС. Впервые установлена частота регистрации и характер нарушенной активности одного из важных клеточных ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), участвующего в гликолитическом процессе при неосложнённой и осложнённой пневмонии у детей раннего возраста с проявлениями ПП ЦНС. Впервые определена ранговая диагностическая значимость показателей средне молекулярных пептидов, карнитина, лактата, пирувата и активности ЛДГ в зависимости от тяжести течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС. Впервые обоснована целесообразность использования коррекции энергометаболических нарушений миокарда при осложнённом и неосложнённом течении ВП у детей раннего возраста с проявлениями ПП ЦНС. Впервые доказана взаимосвязь между показателями эндогенной интоксикации, содержания карнитина, пирувата, лактата, активности ЛДГ и особенностями клинико-инструментальных характеристик, отражающих морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от тяжести течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующими проявлениями ПП ЦНС. Впервые на основании изучения состояния эндогенной интоксикации,

показателей карнитина, лактата, пирувата, ферментативной активности ЛДГ и оценки функциональной способности сердечно-сосудистой системы выполнен сравнительный анализ эффективности коррекции энергометаболической недостаточности у детей раннего возраста в зависимости от тяжести течения ВП.

**Теоретическое и практическое значение полученных результатов.** Выполненное исследование позволило углубить существующие представления об особенностях морфофункциональных расстройств сердечно-сосудистой системы, уточнить частоту и характер энергометаболических нарушений миокарда, а также обосновать необходимость их коррекции при неосложнённой и осложнённой ВП у детей с сопутствующими проявлениями ПП ЦНС.

С целью ранней диагностики энергометаболической недостаточности и определения показаний для ее коррекции у детей с неосложнённой и осложнённой ВП и сопутствующими ПП ЦНС предложено исследование общего карнитина, лактата, пирувата и активности митохондриального фермента лактатдегидрогеназы в качестве высокоинформативных диагностических критериев.

Изучение содержания активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови ЛДГ с параллельным оцениванием функциональной состоятельности сердечно-сосудистой системы целесообразно использовать для прогнозирования течения ВП у детей раннего возраста с сопутствующим ПП ЦНС и своевременной коррекции выявленных нарушений.

Для работы практического здравоохранения разработан и предложен способ индивидуальной коррекции энергометаболической недостаточности, закономерно обнаруживаемой при ВП у детей раннего возраста проявлениями ПП ЦНС путём назначения препарата, обладающего энергометаболическим действием.

Результаты научно-практического исследования внедрены в работу детских инфекционных и пульмонологических отделений ряда детских больниц.

**Методология и методы исследования.** В процессе выполнения диссертации предпринято поэтапное, последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. В основу методологического обследования детей с ОБ и ВП легла программа, включающая три этапа исследования. На первом этапе установлены частота регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у 831 детей, находящихся в период 2010–2014 года на лечении в ОДКБ. На II этапе 87 детей с ВП были разделены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 44 пациентов с осложнённым течением внебольничной пневмонии (ОВП), во II группу (сравнения) 43 больных с неосложнённым течением внебольничной пневмонии (НВП). Параллельно обследована группа детей с ОБ. На III этапе реализации программы дизайн исследования предполагал деление каждой из групп детей с ВП на две подгруппы (получавших коррекцию выявленных энергометаболических нарушений и тех, кто получал только общепринятую терапию). Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами исследования. Для достижения и решения которых, наряду с общеклиническими, использованы современные, высокоинформативные лабораторные, в частности,

биохимические, а также инструментальные и статистические методы исследования.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. При ОВП у детей раннего возраста достоверно чаще, чем при неосложнённом течении пневмонии, регистрируются указания на патологическое течение беременности у матери (угроза прерывания, гестоз I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), отмеченные суммарно в 77,3 % случаев.

2. При осложнённом течении пневмонии у детей раннего возраста наблюдается абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, что статистически значимо отличается от соответствующего показателя регистрации подобных синдромов при неосложнённом течении заболевания (41,8 %;  $p < 0,05$ ).

3. Наиболее высокие значения уровня нейрон-специфической энолазы, как маркера повреждения мозговой ткани, установлены среди больных с осложнённым течением пневмонии и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС ( $13,71 \pm 2,23$  нг/мл) в сравнении с неосложнённой пневмонией ( $6,25 \pm 0,08$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) и детьми контрольной группы ( $2,64 \pm 1,16$  нг/мл;  $p < 0,05$ ).

4. В разгар ВП, преимущественно у детей с осложнённым течением заболевания, основные морфофункциональные нарушения касаются правых отделов сердца. В 71,3 % случаев диаметр правого желудочка увеличен в среднем 33,7 %. Показатель нарушенного соотношения диаметров левого и правого желудочков составил на 32 % и 82,7 %, менее нормального значения, соответственно. Нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки на 44 %, свидетельствующее об увеличении объемной перегрузки правого желудочка, наблюдается в 90,8 % наблюдений. В 15,9 % случаев у детей с осложненным течением ВП отмечается снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

5. У детей раннего возраста при ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания общего карнитина в плазме крови. В большей мере карнитиновая недостаточность сопутствует тяжелому, осложненному течению пневмонии, как правило, у детей с сопутствующими проявлениями перинатального поражения ЦНС.

6. В разгар пневмонического процесса метаболизм углеводов претерпевает изменения, выражающиеся в активации и преобладании процессов гликолиза с последовательным накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов (лактата), что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих ВП.

7. Детям первых лет жизни вне зависимости от тяжести течения ВП сопутствуют не только различная частота регистрации нарушенного уровня митохондриального фермента ЛДГ, но и степень выраженности этих нарушений. Наибольшая степень активности ЛДГ зарегистрирована среди детей с тяжелым

течением пневмонии и сопутствующими признаками ПП ЦНС, что, вероятно, отражает свойственное динамике пневмонического процесса состояние аэробного или напряженности (в условиях гипоксии, лактоацидоза, гиперкапнии) анаэробного гликолиза.

8. Осложненному течению пневмонии сопутствуют более выраженные нарушения энергетического гомеостаза организма ( $t = 14,6$ ;  $p < 0,001$ ), по сравнению с детьми с неосложненным воспалением легких ( $t = 9,5$ ;  $p < 0,001$ ). Значимость выявленных нарушений в случаях осложненной пневмонии оказалась на 53,6 % выше, чем у детей с неосложненной пневмонией.

9. На основании анализа ранговых структур степени отклонения от норматива значений изучаемых показателей в группах больных, доказана ведущая роль дефицита карнитина в нарушении энергетического обмена, что следует рассматривать как основополагающий критерий для дополнительного включения в комплекс лечения ВП левокарнитинсодержащего препарата.

10. Использование с целью коррекции энергетических нарушений препарата «Агвантар» (левокарнитин) вне зависимости от тяжести течения ВП является доказательно эффективным отчетливой тенденции к восстановлению, нарушенного в разгар заболевания энергетического статуса, в 82,7 % случаев сопутствует позитивная динамика клинико-эхографических параметров, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы.

11. Обследование детей с острым бронхитом свидетельствует об отсутствии каких-либо, статистически значимых, отклонений, характеризующих у них состояние энергетического обмена. Не установлено влияние проявлений поражения ЦНС, преимущественно функциональных расстройств, на характер и частоту развития осложнений при остром бронхите.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2017 г.); международной научно-практической конференции «Здоровье как предмет комплексного междисциплинарного исследования» (г. Луганск, 2017 г.); IV республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (г. Луганск, 2018 г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний у детей» (г. Донецк, 2018 г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Донецк, 2018 г.) республиканском Дне педиатра (г. Донецк, 2019 г.); II республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Донецк, 2019 г.); международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 2019 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 15 статей в научных изданиях Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, Российской Федерации, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Основные положения диссертации внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений КУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», «Центральная городская клиническая больница №1 г. Донецка»; Республиканской детской клинической больницы г. Донецка, Республиканской детской клинической больницы г. Луганск, ГБУЗС Городская больница № 5 «ЦОЗМ и Р» г. Севастополь, а также в педагогический процесс Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Практические рекомендации внедрены в работу педиатрической и детской неврологической служб Донецкой и Луганской Народных Республик.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на русском языке на 375 страницах печатного текста (основной объем – 330 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, раздела материалы и методы исследования, пяти разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 328 источник, в том числе 205 – кириллицей, 123 – источников зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 24 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось в период с 2010 по 2019 гг. на клинической базе кафедры педиатрии № 1 (областная детская клиническая больница г. Донецка; с 2014 года – Республиканская детская клиническая больница) и на клинической базе центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка, ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО», Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (ректор: член-корр. АМН Украины, д.м.н., профессор Г.А. Игнатенко, заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Е.В. Прохоров). Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями к осуществлению научных исследований.

Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствовало полученное разрешение этического комитета Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Перед началом обследования все родители/ опекуны были проинформированы о характере клинического исследования, назначении лекарственного препарата и возможных побочных эффектах.

Диссертационная работа основана на материалах изучения историй болезни 831 пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей (ИВЗ ДП), находившихся на лечении в ОДКБ в течение 5 лет (с 2010 по 2014 год) и на результатах обследования и наблюдения 87 детей (41 – мальчиков и 46 девочек) в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с внебольничной пневмонией, а также 29 детей дошкольного (6–7 лет) и младшего школьного возраста (8–12 лет) с острым бронхитом. Контрольные группы для соответствующих возрастных категорий больных: 25 условно здоровых детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет и 23 условно здоровых детей в возрасте от 6 до 12 лет.

Для достижения цели и решения поставленных задач была составлена программа исследования, включающая три последовательных этапа. На I этапе изучена частота регистрации инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (острый бронхит, внебольничная пневмония, острый обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит) у 831 больных, находившихся на обследовании и лечении в областной детской клинической больнице (до 2014 года). На II этапе 87 детей с ВП были разделены на 2 группы. В I группу (основную) вошли 44 пациентов (средний возраст  $1,83 \pm 0,61$  лет) с осложненным течением внебольничной пневмонии (ОВП), что составило 50,6 %. II группа (сравнения) состояла из 43 больных (средний возраст  $1,80 \pm 0,57$  лет) с неосложненным течением внебольничной пневмонии (НВП), составив 49,4 %. Параллельно обследована группа детей с ОБ. На III этапе реализации программы дизайн исследования предполагал разделение каждой из групп детей с ВП на две подгруппы. Две подгруппы I группы с осложненным течением пневмонии, включавших по 21 и 23 больных, соответственно, состояли из тех, кто получал традиционную терапию (1-я подгруппа) и тех, кому в комплекс общепринятого лечения дополнительно включали коррекцию выявленных энергометаболических нарушений (2-я подгруппа). По такому же принципу

разделена на две подгруппы II группа(сравнения) с неосложненной пневмонией: 1-я – в составе 21 больных и 2-я – 22, соответственно. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстников (средний возраст  $1,62 \pm 0,72$ ).

При выполнении диссертационной работы использовались анамнестические, клинические, лабораторные, в т.ч. биохимические, а также инструментальные и статистические методы исследования

Морфометрические характеристики сердца, показатели центральной и периферической гемодинамики определяли с помощью одно- и двухмерной Эхо КГ, импульсной доплерэхокардиографии. Оценка основных параметров эхоморфологии сердца и сократительной функции миокарда осуществлялась аппаратом «SonoAce X8» (Корея), ультразвуковым сканером (Medison), с использованием доплерографической приставки и применением датчика с рабочей частотой 5–12 МГц.

В стандартных позициях у детей с пневмонией измеряли систолический (Дс, см) и диастолический (Дд, см) диаметры левого (ДЛЖ, см) и правого (ДПЖ, см) желудочков, левого (ДЛП, см) предсердия. Кроме того, определяли диаметр аорты (ДА, см), диастолическую толщину (Тп, см) и систолическую амплитуду (Ап, см) межжелудочковой перегородки, а также диастолическую толщину (Тм, см) и систолическую амплитуду (Ам, см) задней стенки левого желудочка. При этом морфометрические показатели сердца нормализованы по отношению к площади тела (Т).

Наряду с перечисленными параметрами высчитывали индексы соотношения структур сердца, показатели насосной (ФВ) и сократительной функции левого желудочка, ударный и сердечный индексы, а также доленое периферическое сопротивление (Шиллер Н., Осипов М.А., 2005). При этом минутный объем сердца (МОС) – показатель функции сердца, отражающий величину выброса крови желудочком в одну минуту. Для сравнения сердечного выброса у больных разного возраста и веса его соотносят к единице площади тела, определяя СИ (сердечный индекс). Качественную оценку трансклапанного потоков и степени регургитации осуществляли по стандартной методике. В качестве нормативных использовали Эхо КГ-показатели здоровых детей (Лепихов П.А, 2007).

Для оценки степени выраженности эндогенной интоксикации (ЭИ), использован спектрофотометрический метод определения уровня средне молекулярных пептидов (СМП) на аппарате КФК 3–01 (Россия). Другим универсальным маркером ЭИ и, что очень важно, отражающим уровень энергодефицита и недостатка кислорода, является лактат (молочная кислота), содержание которого исследовали путем использования кассеты COBAS INTEGRA Лактат (ЛАСТ), предназначенной для количественного определения концентрации лактата в плазме (тесты ЛАСТ, 0–022). Определение содержания пировиноградной кислоты в крови осуществляли на спектрофотометре ПЭ-5300ВИ. Определение фермента лактатдегидрогеназы осуществлялось путем использования кассеты COBAS INTEGRA 400/700/800 «Лактатдегидрогеназа», которая содержит диагностическую систему реагентов *in vitro*. Система предназначена для количественного определения каталитической активности

ЛДГ. Определение концентрации общего карнитина производили методом тандемной хромато-масс-спектрометрии (LC/MS-MS). Определение содержания НСЕ выполняли методом иммуноферментного анализа.

При математической обработке количественных признаков выполняли оценку вариационных рядов на нормальность распределения результатов с использованием  $\chi^2$ , а в случаях выборки небольшого объема (менее 30) использовали тест Шапиро-Уилка. Принимая во внимание непараметрический характер распределения данных, в дальнейшем применяли непараметрические методы статистического анализа. Удельный вес различных показателей приведен в работе в виде относительной частоты P (в %) и стандартной ошибки (Ланг Т.А., 2011). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистической программы «MedStat», а также программного обеспечения «Microsoft Excel for Windows 2010». С целью сравнения двух связанных выборок использовался Т-критерий Вилкоксона. Для определения степени отклонения значений t-критерия от нормативов ( $t = 1,96$ ) применяли методику ранжирования для сопоставления влияния всех исследуемых факторов на патологический процесс и по отношению друг к другу независимо от характеристики параметра и его величины. Для определения достоверности различий в альтернативных выборках в связи с распределением показателей, отличным от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. Распределение качественных переменных сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Клинико-рентгенологическое обследование показало, что в большинстве случаев (71–81,6 %) у больных имело место одностороннее поражение легких, в остальных случаях (16–18,4 %) установлен двухсторонний характер воспалительного процесса. Примечательно, что в подавляющем большинстве случаев у обследованных пациентов констатировали полисегментарное поражение легкого с выраженными явлениями дыхательной недостаточности.

Среди гнойных и негнойных осложнений у обследованных больных наиболее часто диагностировали плеврит (26 больных – 59 %). При этом экссудативный (реактивный) плеврит наблюдался в 19 случаях (73,1 %), у остальных – гнойный (7–26,9 %). Пневмоторакс развился у 5 больных, что составило 11,4 %. Единичные абсцессы констатировали в двух случаях (4,5 %). В 14 случаях гнойного поражения легких у обследованных пациентов зарегистрировано токсико-септическое состояние (31,8 %). У двух детей имели место признаки ДВС-синдрома (4,5 %) и еще у 7 больных – симптомы гипоксической энцефалопатии (15,9 %).

Типичными проявлениями как НВП, так и ОВН у обследованных детей при поступлении оказалась интоксикация, признаки которой (бледность кожных покровов, снижение психомоторной и двигательной активности, снижение или отсутствие аппетита и др.) обнаружены в 100 % случаев.

Повышение температуры тела и различной степени выраженности одышка, преимущественно смешанного характера, зарегистрированы во всех случаях. Оксигенозависимость наблюдалась у всех больных. Показатель сатурации

кислорода у обследованных детей колебался в пределах 80–88 %. На основании клинико-лабораторных критериев диагностики показано, что у обследованных больных отчетливо преобладали проявления дыхательной недостаточности II степени (55–63,2 %), у каждого четвертого – III (22–25,3 %). Только у каждого десятого пациента (10–11,5 %) констатировали признаки, соответствующие I степени ДН.

Физикальное обследование во всех случаях показало наличие локального укорочения или притупления перкуторного звука в проекции инфильтрата - воспалительного очага поражения легких. При одностороннем поражении легкого отмечали асимметрию подобных изменений на стороне воспалительной инфильтрации легкого. Аускультативно над очагом / очагами воспаления определяли, в основном, большое количество влажных мелкопузырчатых влажных хрипов и крепитирующих хрипов, подтверждающих наличие экссудации в альвеолах.

При объективном обследовании сердечно-сосудистой системы у всех детей с ВП установлены различной степени выраженности учащение числа сердечных сокращений и приглушенность сердечных тонов. Наиболее частыми и стойкими изменениями на ЭКГ явились нарушения ритма с преобладанием тахикардии, синусовая переходящая аритмия. Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствовало, что основные изменения Эхо КГ касались правого сердца. В разгар заболевания (на 4–6 сутки) у 2/3 детей с ВП (62–71,3 %) ДПЖ, нормализованный по площади тела, оказался увеличенным в среднем более чем на треть (33,7 %).

Параллельно, в основном за счет показателей детей с осложненным течением ВП, наблюдалось нарушение соотношения диаметров левого и правого желудочков. Так, данный показатель оказался менее нормального значения на 32 % у – 72 больных, что составило 82,7 %. Кроме того, нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки (Ап на 44 %) у подавляющего большинства детей (79–90,8 %) подтверждало увеличение объемной перегрузки правого желудочка.

В меньшей степени у детей с пневмонией оказалось вовлеченным в патологический процесс левое сердце – левый желудочек и левое предсердие. В частности, диаметр левого желудочка (ДЛЖ), нормализованный по площади тела, определялся как увеличенный на четверть (среднее значение 23,8 %) практически в 40 % случаев (40,2 %) – у 35 пациентов. Несколько с большей частотой регистрировался увеличенный диаметр левого предсердия, нормализованный по площади тела, в среднем на 26,8 % почти у половины обследованных больных (43–49,4 %).

Изучение насосной функции левого желудочка по данным определения фракции выброса (ФВ) свидетельствовало, что в период разгара пневмонического процесса она не была существенно нарушена. В то же время, у 7 из 44 детей основной группы с осложненным течением заболевания (15,9 %) имело место снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

Наряду с выявленными изменениями, среди пациентов обеих групп наблюдалось, как правило, умеренной степени выраженности повышение

давления, в среднем на 68,7 %, в системе легочного кровотока по данным показателя ДЗЛК.

Необходимо также констатировать наличие объективных признаков, свидетельствующих об адаптации сердечно-сосудистой системы у обследованных больных. Так, при исследовании параметров системной гемодинамики в 100 % случаев установлено, увеличение сердечного индекса, в среднем на 38,4 %, что было обусловлено, сопутствующей пневмонией, тахикардией. Параллельное обнаружение у подавляющего большинства детей с ВП (78–89,6 %) снижения показателя долевого периферического сопротивления (ДПС) не более чем 25 %, позволило считать, что имеющиеся у ряда больных признаки недостаточности кровообращения находятся в состоянии компенсации. Примечательно, что основные отклонения параметров, характеризующих морфофункциональное состояние сердечной деятельности установлены среди больных, у которых ВП протекала с грозными осложнениями в виде деструктивных форм (плеврит, абсцессы) с выраженным интоксикационным синдромом и явлениями ДН.

В 72,4 % случаев у обследованных больных определяли увеличенные размеры печени, у 28,7 % – селезенки.

Анализ периферической крови свидетельствовал о наличии у больных анемии (у 80 детей – 90,8 %); лейкоцитоза (78 – 89,6 %) со средним значением 14,8 Г/л; нейтрофилиеза (87–100 %) со средним показателем 70,7 %; повышенной СОЭ (83–95,4 %) со средним значением 15,4 мм/час.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки подтвердило клинический диагноз «пневмонии» у обследованных детей в 100 % случаев. При этом наиболее характерными изменениями явились односторонняя или двухсторонняя инфильтрация легочной ткани, признаки умеренной инфильтрации корня легкого на стороне поражения, а также усиление легочного рисунка в перифокальных зонах.

Изучение перинатального анамнеза, свидетельствовало, как правило, о существенном значении интра-, анте- и постнатальных факторов риска развития ВП у обследованных детей. Отмечено, что у больных с осложненным течением пневмонии достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) регистрируются указания на патологическое течение беременности у матери (угроза прерывания, гестозы I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), встречающиеся суммарно в 77,3 % случаев, по сравнению с детьми у которых наблюдался неосложненный характер течения заболевания (65,1 %).

Среди других причин, повышающих риск развития пневмонии у обследованных детей следует отметить разнообразную преморбидную патологию и состояния, которые констатированы примерно у половины детей (22–51,2 %) с неосложненной пневмонией и, особенно, среди больных, имевших осложнения основного заболевания (28–63,6 %). Это касалось регистрации проявлений экссудативно-катаральной аномалии конституции: 30,2 % – с НВП и у 14 – (31,8 %) – с осложненной пневмонией, повышенной частоты перенесенных

ОРВИ и ее осложнений (41,8 % и 52,3 %, соответственно), гипотрофии (8,0 %), и (10,3 %), соответственно.

При выяснении частоты регистрации и характеристики основного синдрома ПП ЦНС среди 87 обследуемых детей в зависимости от тяжести течения ВП, оказалось, что с наибольшей частотой (20–22,9 %) констатировали синдром двигательных нарушений, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (16,1 %), синдром вегето-висцеральных дисфункций (11,5 %), судорожный синдром (4,6 %) и гипертензионно-гидроцефальный (1,5 %). Примерно у трети обследуемых пациентов (25–28,7 %) наблюдалось сочетание тех или иных синдромов ПП ЦНС. Раздельное рассмотрение частоты встречаемости и характера того или иного синдрома в двух группах свидетельствуют об абсолютной (100 %) суммарной частоте встречаемости тех или иных синдромов ПП ЦНС у детей с осложненным течением воспаления легких. В то же время названные синдромы среди больных с НВП наблюдались только в 18 из 43 случаев (41,8 %), что оказалось статистически существенно ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателю больных основной группы. При этом у детей с ОВП достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при неосложненном течении заболевания и у здоровых сверстников (контрольная группа), регистрировались синдромы двигательных нарушений (31,8 %, 13,9 % и 8,6 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 %, 9,3 % и 4,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 %, 6,9 % и 0).

Рассматривая подобные особенности среди пациентов с ОБ, следует констатировать, прежде всего, значительно меньшую, как частоту регистрации перинатальных факторов, так и выраженность синдромов ПП ЦНС. Осложненное течение беременности наблюдалось в 28 случаях (68,1 %), у детей контрольной группы – 52,1 %; патологическое течение родов: 41,8 % и 13,0 %, соответственно, недоношенность: 8,6 % и 5,7 %, первичная реанимация новорожденных: 16,2 % и 4,3 %; продолжительная искусственная вентиляция легких и оксигенотерапия 4,6 % и 0 %. Каких-либо особенностей клинического течения ОБ у обследуемых больных отмечено не было. Во всех случаях заболевание протекало типично, явилось осложнением ОРВИ. Свойственным для ОБ оказалось острое начало, высокая температура тела, интоксикация, кашель и характерные перкуторные и аускультативные признаки. Диагноз подтверждался наличием у всех кашля, отделением мокроты, появлением хрипов. В дебюте бронхита наблюдался абсолютный лимфоцитоз, а к концу 1-й – началу 2-й недели – абсолютный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что свидетельствовало о присоединении гнойного эндобронхита. На рентгенограмме у больных отмечалось усиление и насыщенность легочного рисунка особенно в прикорневых и нижнемедиальных отделах; перибронхиальная, периваскулярная инфильтрация в виде нечеткости контуров легочного рисунка.

В случаях регистрации большей разницы в частоте пульса в различные временные отрезки синусовая аритмия оценивалась как патологическая, т.е. как один из видов аритмии сердца. Среди анализируемых больных аритмия выраженной степени отмечена у 15 % обследованных с острым бронхитом.

Изучение влияния частоты регистрации и характера патологии перинатального периода на развитие и особенности течения ОБ показало, что у обследованных детей преобладала (83,7 %) умеренная степень нарушенного показателя СМП у детей с неосложненной ВП. Только у 7 из 43 больных этой группы зарегистрированы показатели СМП, отражающие высокую степень нарушения, что составило 16,3 % ( $p \leq 0,001$ ). Напротив, среди пациентов, у которых пневмония характеризовалась тяжелым, осложненным течением установлены показатели, соответствующие высокой степени нарушения ( $> 2$  г/л), они установлены у 28 из 44 детей основной группы (63,6 %;  $p \leq 0,001$ ); в остальных 16 случаях (36,4 %) имели место показатели, соответствующие умеренной степени нарушения. При этом у больных с неосложненной пневмонией установлено увеличение содержания СМП в сравнении с нормативом в 3 раза ( $p \leq 0,001$ ), а в случаях с осложненной пневмонией – в 4,3 раза ( $p \leq 0,001$ ).

Определение степени отклонения показало, что у детей с ОВП установлено очень выраженное ( $t \geq 10,0$ ) увеличение уровня СМП ( $t \geq 10,2$ ;  $p \leq 0,001$ ), а при неосложненной пневмонии – выраженное ( $t \geq 6,0$ ) увеличение их уровня ( $t \geq 8,31$ ;  $p \leq 0,001$ ). Из этого следует, что у больных осложненной пневмонией отмечается более значимое (в 1,23 раза;  $p < 0,001$ ) накопление токсинов по сравнению с детьми с неосложненной пневмонией.

Изучение состояния митохондриального транспорта метаболизма путем определения содержания общего карнитина (ОК) в плазме крови, как одного из основных биохимических маркеров клеточного энергодефицита (Сухоруков В.С., 2000), показало, что из 44 больных с ОВП его пониженное содержание высокой степени ( $\leq 30$  и  $<$  мкмоль/л) установлено в 81,8 % случаев. У остальных 8 пациентов этой группы (18,2 %) зарегистрированы показатели с умеренной степенью нарушения (от 31 мкмоль/л до 50 мкмоль/л). Среди детей с неосложненной пневмонией высокая степень снижения ОК отмечена только у 14 из 43 больных, что составило 32,6 %; в остальных случаях у пациентов наблюдались умеренно сниженные показатели (67,4 %). Подсчет средних величин содержания общего карнитина в крови у детей с ВП показал, что наиболее сниженное значение ( $p < 0,05$ ) установлено в группе детей с тяжелым, осложненным течением ( $23,9 \pm 1,7$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), с неосложненным –  $41,3 \pm 2,2$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), а среди детей контрольной группы –  $60,4 \pm 3,8$  мкмоль/л.

При анализе степени отклонения уровня карнитина от норматива в группах больных определено (рисунок 1), что у детей с осложненной пневмонией выявлена очень выраженное ( $t \geq 19,2$ ;  $p \leq 0,001$ ) снижение содержания карнитина, а у пациентов с неосложненной пневмонией выраженное ( $t \geq 9,2$ ;  $p \leq 0,001$ ) его снижение. При этом значимость снижения уровня карнитина в плазме больных осложненной пневмонией в 2,1 раза ( $p \leq 0,001$ ) превышала таковую больных неосложненной пневмонией.

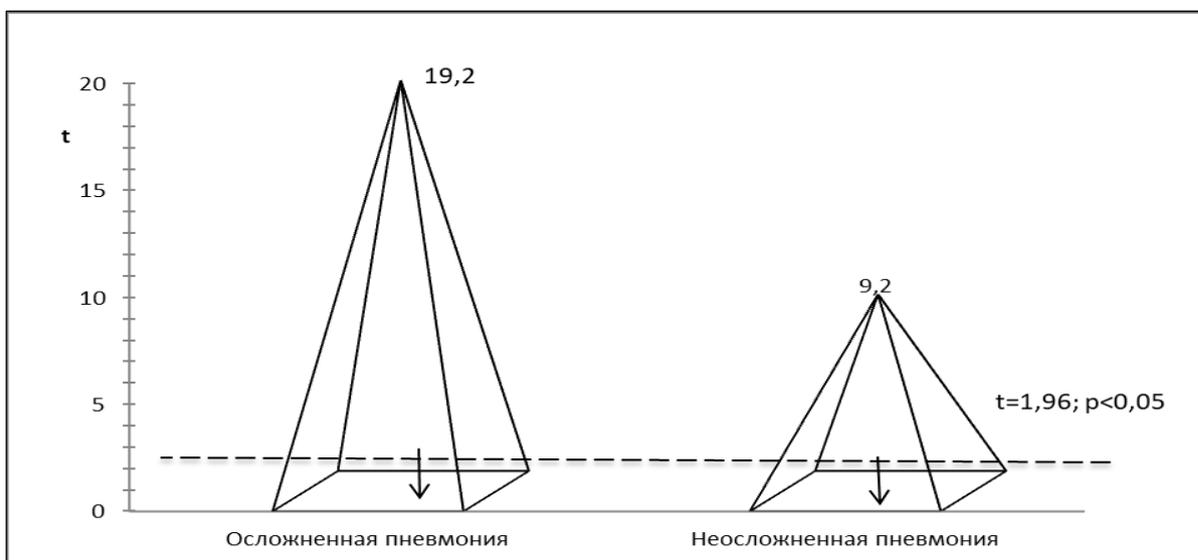


Рисунок 1 – Степень отклонения от нормального значения уровня карнитина в крови детей с внебольничной пневмонией ↓ – снижение

Таким образом, у детей вне зависимости от тяжести течения ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания ОК в плазме крови. В подавляющем большинстве случаев карнитиновая недостаточность сопутствовала детям, у которых пневмония характеризовалась тяжелым, осложненным течением и чаще имели место признаки перинатального поражения ЦНС.

Исследование состояния активности анаэробного гликолиза с помощью изучения содержания лактата (молочная кислота), пирувата (пировиноградная кислота) в крови и по определению показателя их соотношения (лактат/пируват), отражающее нарушения метаболического звена КЭО показало, прежде всего, отчетливое превышение допустимого содержания лактата. Средний показатель содержания лактата в крови у детей с ОВП составил  $2,78 \pm 0,26$  ммоль/л, что оказалось статистически существенно выше ( $p \leq 0,001$ ), не только по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы ( $0,65 \pm 0,06$  ммоль/л), но и к показателю, установленному у детей с НВП ( $1,46 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p \leq 0,001$ ). Оценивая степень отклонения от норматива уровня лактата, установлено, что у больных осложненной пневмонией выявлено очень выраженное ( $t \geq 13,8$ ;  $p \leq 0,001$ ) увеличение содержания молочной кислоты, а у детей с НВП – только умеренное ( $t \geq 5,3$ ;  $p \leq 0,001$ ) его увеличение. В итоге оказалось, что значимость увеличения содержания ( $p \leq 0,001$ ) лактата в основной группе превышает таковую у больных с неосложненным течением заболевания в 2,6 раза. Полученные сведения объективно подтверждают развитие у детей, особенно с ОВП, состояния лактоацидоза.

Анализируя результаты изучения исходной частоты регистрации нарушенных показателей содержания пирувата у детей, страдающих пневмонией, позволяют констатировать сходную тенденцию, связанную с определением повышенного содержания лактата преимущественно у детей с

тяжелым, осложненным течением пневмонии. Так, более высокие и значимые показатели пирувата наблюдались среди больных, у которых имело место: во-первых – двухстороннее воспаление легких, во-вторых – деструктивные формы пневмонии, в-третьих – проявления системного воспалительного ответа и, наконец, – более выраженные признаки ПП ЦНС. Таких пациентов оказалось 31 из 44 (70,5 %). В остальных случаях (29,5 %) показатели повышенного содержания пирувата соответствовали умеренной степени нарушения. В группе детей с НВП высокие показатели зарегистрированы только в каждом десятом (11,6 %;  $p < 0,001$ ) случае, т.к. в подавляющем большинстве исследований преобладали значения пирувата в крови, соответствующие умеренной степени отклонения. Среди больных с ОВП среднее содержание пирувата оказалось равным  $0,14 \pm 0,007$  ммоль/л, а в группе детей с неосложненной пневмонией оно составило  $0,094 \pm 0,003$  ммоль/л; у здоровых детей контрольной группы изучаемый показатель соответствовал значению  $0,05 \pm 0,001$  ммоль/л. При этом уровень пирувата оказался достоверно выше, как по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), так и с показателем детей с НВП ( $p < 0,001$ ).

Анализ степени отклонения от норматива содержания пирувата показал (рисунок 2), что у детей с осложненной пневмонией имело место очень выраженное ( $t < 13,8$ ;  $p < 0,001$ ), а у больных неосложненной пневмонией выраженное ( $t < 8,1$ ;  $p < 0,001$ ) увеличение пирувата. Выяснилось также, что значимость повышения уровня пирувата у больных осложненной пневмонией в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) оказалась выше, чем у пациентов с неосложненной пневмонией.

Таким образом, у детей вне зависимости от тяжести течения ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания ОК в плазме крови. В подавляющем большинстве случаев карнитиновая недостаточность сопутствовала детям, у которых пневмония характеризовалась тяжелым, осложненным течением и чаще имели место признаки перинатального поражения ЦНС.

Исследование состояния активности анаэробного гликолиза с помощью изучения содержания лактата (молочная кислота), пирувата (пировиноградная кислота) в крови и по определению показателя их соотношения (лактат/пируват), отражающее нарушения метаболического звена КЭО показало, прежде всего, отчетливое превышение допустимого содержания лактата. Средний показатель содержания лактата в крови у детей с ОВП составил  $2,78 \pm 0,26$  ммоль/л, что оказалось статистически существенно выше ( $p \leq 0,001$ ), не только по отношению к соответствующему показателю детей контрольной группы ( $0,65 \pm 0,06$  ммоль/л), но и к показателю, установленному у детей с НВП ( $1,46 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p \leq 0,001$ ). Оценивая степень отклонения от норматива уровня лактата, установлено, что у больных осложненной пневмонией выявлено очень выраженное ( $t \geq 13,8$ ;  $p \leq 0,001$ ) увеличение содержания молочной кислоты, а у детей с НВП – только умеренное ( $t \geq 5,3$ ;  $p \leq 0,001$ ) его увеличение. В итоге оказалось, что значимость увеличения содержания ( $p \leq 0,001$ ) лактата в основной группе превышает таковую у больных с неосложненным течением заболевания

в 2,6 раза. Полученные сведения объективно подтверждают развитие у детей, особенно с ОВП, состояния лактоацидоза.

Анализируя результаты изучения исходной частоты регистрации нарушенных показателей содержания пирувата у детей, страдающих пневмонией, позволяют констатировать сходную тенденцию, связанную с определением повышенного содержания лактата преимущественно у детей с тяжелым, осложненным течением пневмонии. Так, более высокие и значимые показатели пирувата наблюдались среди больных, у которых имело место: во-первых – двухстороннее воспаление легких, во-вторых – деструктивные формы пневмонии, в-третьих – проявления системного воспалительного ответа и, наконец, – более выраженные признаки ПП ЦНС. Таких пациентов оказалось 31 из 44 (70,5 %). В остальных случаях (29,5 %) показатели повышенного содержания пирувата соответствовали умеренной степени нарушения. В группе детей с НВП высокие показатели зарегистрированы только в каждом десятом (11,6 %;  $p < 0,001$ ) случае, т.к. в подавляющем большинстве исследований преобладали значения пирувата в крови, соответствующие умеренной степени отклонения. Среди больных с ОВП среднее содержание пирувата оказалось равным  $0,14 \pm 0,007$  ммоль/л, а в группе детей с неосложненной пневмонией оно составило  $0,094 \pm 0,003$  ммоль/л; у здоровых детей контрольной группы изучаемый показатель соответствовал значению  $0,05 \pm 0,001$  ммоль/л. При этом уровень пирувата оказался достоверно выше, как по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), так и с показателем детей с НВП ( $p < 0,001$ ).

Анализ степени отклонения от норматива содержания пирувата показал (рисунок 2), что у детей с осложненной пневмонией имело место очень выраженное ( $t < 13,8$ ;  $p < 0,001$ ), а у больных неосложненной пневмонией выраженное ( $t < 8,1$ ;  $p < 0,001$ ) увеличение пирувата. Выяснилось также, что значимость повышения уровня пирувата у больных осложненной пневмонией в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) оказалась выше, чем у пациентов с неосложненной пневмонией.

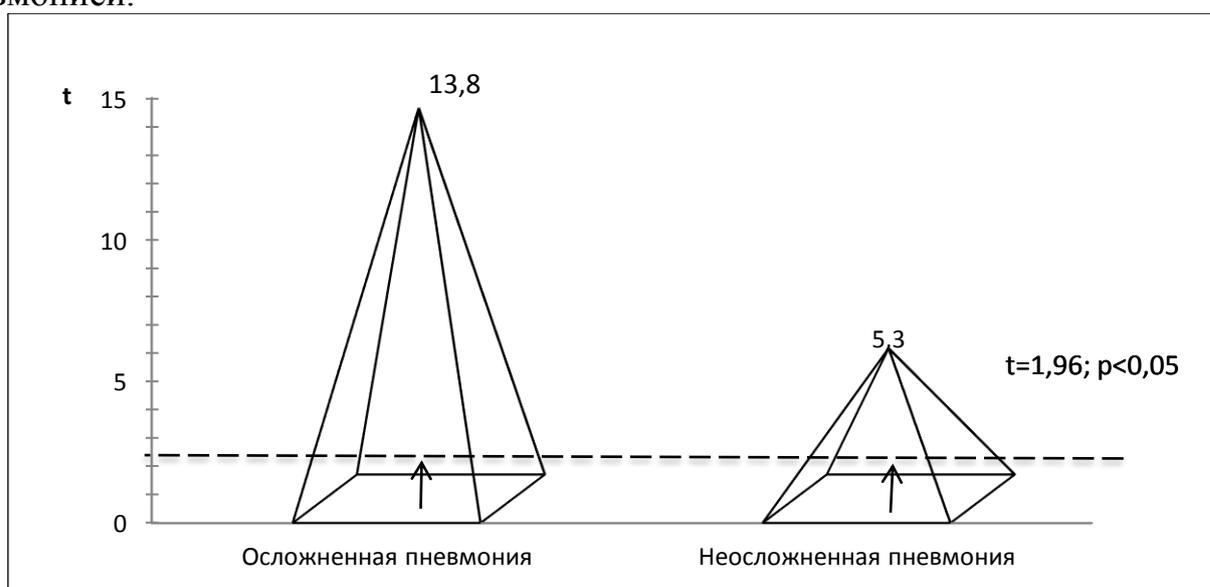
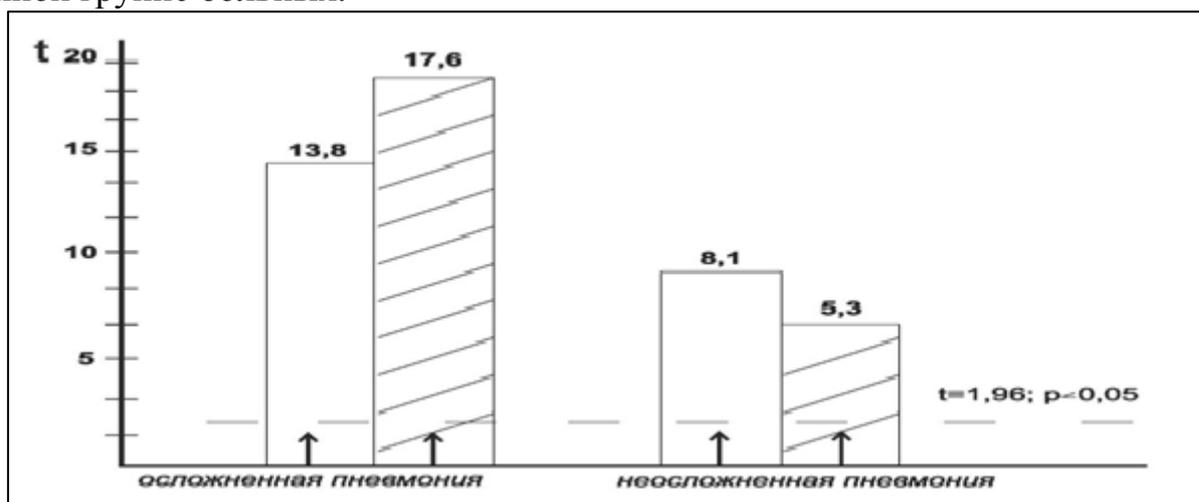


Рисунок 2 – Степень отклонения от норматива уровня пирувата в крови детей с внебольничной пневмонией

Располагая данными средних значений содержания лактата и пирувата в крови обследованных больных в обеих группах, определение коэффициента их соотношения показало, что наибольшее значение ( $20,4 \pm 0,72$ ) установлено среди детей с ПП ЦНС, у которых пневмония характеризовалась тяжелым, осложненным течением. В группе пациентов с НВП, изучаемый показатель составил  $16,2 \pm 0,49$  ( $p < 0,001$ ), а в контрольной группе –  $9,8 \pm 0,30$ . При этом в нормальных, физиологических условиях соотношение между лактатом и пируватом постоянное и выражается отношением 10:1.

Использование более информативного показателя соотношения степени увеличения пирувата и лактата, определяемый с помощью t-критерия (рисунок 3), показало, что у детей с НВП степень уровня пирувата ( $t = 8,1$ ) выше, чем увеличение содержания лактата ( $t = 5,3$ ), вследствие чего показатель их соотношения имел значение ниже единицы (0,65). У пирувата ( $t = 13,9$ ) степень уровня оказалась ниже чем лактата ( $t = 17,6$ ), в связи с чем показатель приобрел значение больше единицы (1,78). Следует полагать, что при НВП только часть пирувата превращается в лактат, а часть, по-видимому, превращается обратно в глюкозу в процессе глюконеогенеза и свидетельствует о явлениях компенсации в данной группе больных.



 – лактат,  – пируват

Рисунок 3 – Соотношение степени увеличения содержания пирувата и лактата у детей с внебольничной пневмонией

Следует полагать, что у пациентов с ОВП не только весь пируват превращается в лактат, но и происходит накопление последнего за счет несбалансированности этих процессов. Установленный факт с одной стороны, – подчеркивает роль анаэробного гликолиза в качестве доминирующего процесса метаболизма, а с другой, – свидетельствует о декомпенсации энергетического гомеостаза детского организма в разгар пневмонического процесса.

Таким образом, необходимо констатировать, что в очаге пневмонического воспаления метаболизм углеводов претерпевает очевидные изменения, выражающиеся в преобладании процессов гликолиза. Наряду с этим активация

процессов анаэробного гликолиза сопровождается накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов этого процесса, в т. ч. лактата, что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих пневмонией.

Определение исходного значения фермента, которое проводилось у больных ОВП с выраженными проявлениями дыхательной недостаточности показало, что у трети пациентов в 68,2 % случаев отмечалась превышение порога референтного интервала ( $> 200,00$  Ед/л) содержания ЛДГ, а в остальных (31,8 %) – соответствовал нормальному значению. В группе детей с НВП обнаруживались, в основном, – показатели, соответствующие пределам референтного интервала (67,4 %;  $p < 0,001$ ). Только у 7 из 43 пациентов этой группы (32,6 %;  $p < 0,001$ ) установлены показатели, превышающие верхнюю границу референтного интервала. Вычисление средних значений в группах больных с осложненным и неосложненным течением ВП показало наибольшую активность митохондриального фермента ЛДГ среди детей, у которых наблюдались тяжелые, грозные осложнения. В частности, в группе детей с ОВП средний показатель содержания ЛДГ составил  $285,6 \pm 11,65$  Ед/л; в группе с неосложненным течением пневмонии –  $214,9 \pm 10,73$  Ед/л, контрольной –  $68,4 \pm 5,23$  Ед/л.

При оценке степени отклонения от норматива уровня ЛДГ в группах установлено (рисунок 4), что у больных обеих групп выявлено очень выраженное увеличение активности ЛДГ: при ОВП –  $t = 17,6$  ( $p < 0,001$ ), НВП –  $t = 15,0$  ( $p < 0,001$ ). Однако у детей с осложненной пневмонией значимость повышения активности ЛДГ в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) оказалась выше, чем у детей с НВП.

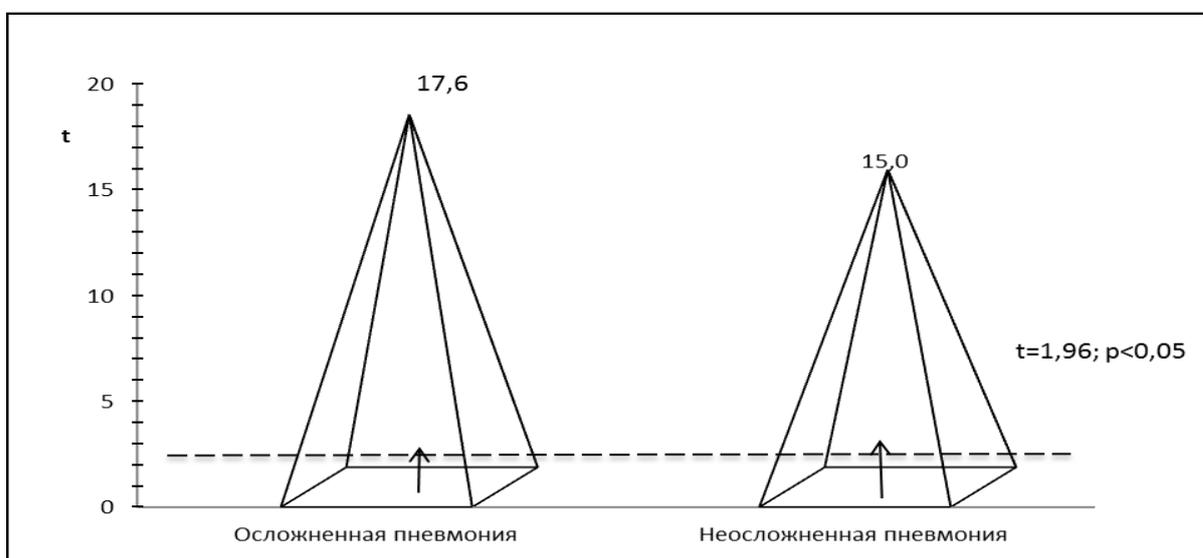


Рисунок 4 – Степень отклонения от норматива уровня ЛДГ у детей с внебольничной пневмонией

Анализ ранговых структур степени отклонения от норматива значений всех показателей в группах больных показал (рисунок 5), что они отличаются друг от друга. Особенно это касается таких показателей, как СМП и лактат. Если у больных осложненной пневмонией увеличение содержания СМП занимает

последний, пятый ранг, то у больных неосложненной пневмонией третью ранговую позицию. И, наоборот, увеличение уровня лактата у детей с ОВП занимает третий ранг, а у больных неосложненной пневмонией последнее ранговое место. Кроме того, у больных осложненной пневмонией снижение содержания карнитина занимает первое ранговое место, а у больных неосложненной пневмонией – второе. Вместе с тем определение коэффициента ранговой корреляции в качестве математического выражения различий ранговых структур, который оказался равным  $s = 0,50$ ;  $p > 0,05$ , свидетельствуют об отсутствии достоверной связи между структурами. Отсюда следует, что у детей с внебольничной пневмонией, в зависимости от фактора осложненного ее течения, формируются различные патогенетические детерминанты энергетического гомеостаза организма.

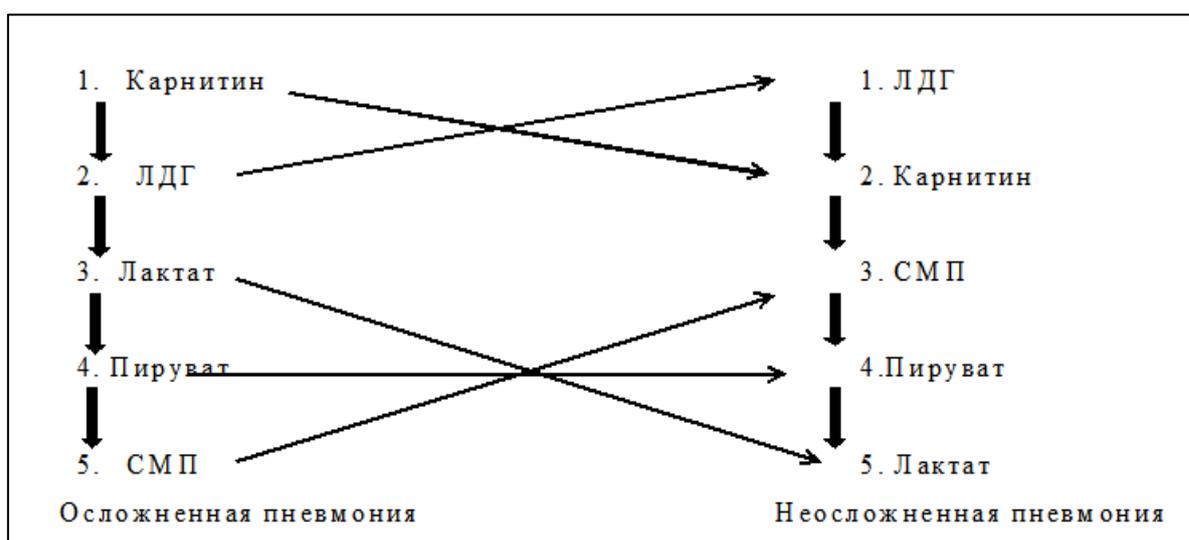
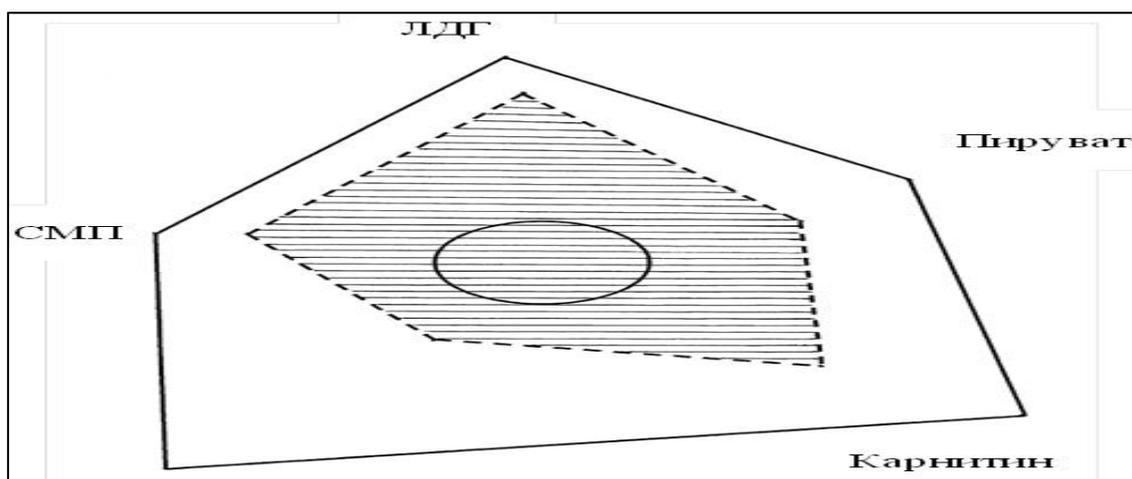


Рисунок 5 – Ранговая структура степени отклонения от норматива (t-критерий) значений показателей метаболизма организма детей с внебольничной пневмонией

Относительно степени отклонения от норматива значений всего комплекса рассматриваемых показателей (рисунок 6), следует обратить внимание на то, что площадь многолучевой фигуры, характеризующей пациентов с ОВП, значительно больше таковой, нежели у детей с неосложненным течением пневмонии, так как полностью заключает в своих границах последнюю. Это означает, что в целом детям с тяжелым, осложненным течением пневмонией сопутствуют более выраженные нарушения энергетического гомеостаза организма, чем при НВП.



 – осложненная пневмония, 
  – неосложненная пневмония

Рисунок 6 – Многолучевые фигуры степени отклонения от норматива (t-критерий) значений показателей энергетического гомеостаза у детей с внебольничной пневмонией

Математическим выражением этих различий может служить среднее значение t-критерия. Из рисунка 7 следует, что в целом при ОВП выявлено очень выраженное ( $t = 14,6$ ;  $p < 0,001$ ), а у больных неосложненной пневмонией выраженное ( $t = 9,5$ ;  $p < 0,001$ ) нарушение энергетического гомеостаза. При этом значимость выявленных нарушений у детей с осложненной пневмонией оказалась на 53,6 % выше, чем у больных неосложненной пневмонией.

Подводя итоги, необходимо вернуться к данным рисунка 6, которые свидетельствуют о том, что дефицит карнитина занимает ведущее место в нарушении энергетического обмена рассматриваемых групп больных, что, вполне обосновано, следует считать веским основанием для включения в терапевтический комплекс больных левокарнитинсодержащего препарата.

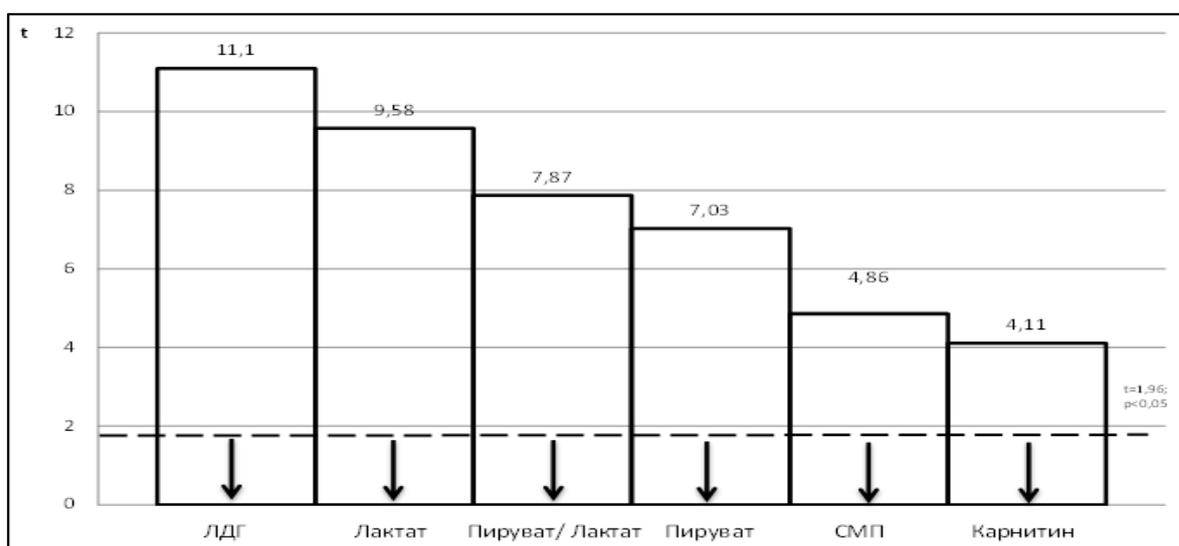


Рисунок 7 – Комплексная оценка степени отклонения от норматива значений показателей энергетического гомеостаза организма детей с осложненной внебольничной пневмонией

Таким образом, результаты выполненных клиническо-лабораторных и инструментальных методов исследования свидетельствуют о том, что в разгар пневмонического процесса, особенно у детей с ОВП, закономерно обнаруживаются признаки энергометаболической недостаточности. Последние, на фоне дыхательной недостаточности, интоксикации, преимущественно морфофункциональной несостоятельностью правых отделов сердца и снижении насосной функции миокарда, проявляют себя в виде дефицита карнитина, повышения уровня лактата и пирувата с дисбалансом их взаимоотношения, а также нарастания активности митохондриального фермента ЛДГ. В подобных условиях возникает необходимость проведения корригирующей терапии выявляемых нарушений с учетом определения ее характера, а также оценки эффективности и безопасности того или иного препарата с позиций доказательной медицины.

Принимая во внимание характер выявленных энергометаболических нарушений миокарда у обследуемых детей с ВП, нами в качестве оптимального препарата с кардиометаболическим действием избран «Агвантар». Выбор, наряду с терапевтической эффективностью, во многом был обусловлен, во-первых, – безопасностью, на что указывало возможность применения препарата у детей с рождения и, во-вторых, – отсутствие случаев, свидетельствующих о передозировке. «Агвантар» как лекарственную форму выпускают в виде 20 % раствора для орального применения. Заявителем препарата является ООО «Эрсель Фарма Украина». Производитель Шанель Медикал (Ирландия). Препарат относится к фармакотерапевтической группе «Аминокислоты и их производные», Код АТС А16А А01. «Агвантар» зарегистрирован в Украине, № регистрационного свидетельства: UA/11554/01/01; срок действия свидетельства с 06.09.2011 по 06.09.2016 (Приказ МЗ Украины от 03.01.2012). Действующим веществом «Агвантара» является левокарнитин. В 1 мл раствора содержит 200 мг левокарнитина. Левокарнитин (L-карнитин) является витаминоподобным веществом, которое в природных условиях синтезируется в печени, почках и мозговой ткани из аминокислот лизина, и метионина при участии железа и аскорбиновой кислоты.

Левокарнитин на сегодня рассматривается как главный кофактор обмена жирных кислот в сердце, печени и скелетных мышцах. Участвует в качестве основного переносчика длинноцепочных жирных кислот в митохондрии, где происходит их  $\beta$ -окисление до ацетил-КоА с последующим образованием АТФ.

Имея в виду решение задачи исследования, связанное с изучением эффективности коррекции энергометаболических нарушений миокарда у детей в зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии, обе группы («основная» – пациенты с ОВП и «сравнения» – больные с НВП) были разделены на две подгруппы. Основная группа: на подгруппу из 22 пациентов, получавших дополнительно коррекцию энергометаболических нарушений миокарда в виде приема «Агвантара» и, подгруппу в количестве 22 больных, которые получали традиционное лечение основного заболевания. По такому же принципу из группы сравнения (дети с неосложненным течением ВП) были сформированы две подгруппы: первая – в которой пациентам проводилась коррекция

упомянутых выше энергометаболических нарушений ( $n = 22$ ) и вторая подгруппа – дети, которые находились на общепринятой терапии ( $n = 21$ ).

«Агвантар» в соответствующих подгруппах назначали пациентам в виде раствора для приема внутрь. При этом детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года препарат назначали по 100–200 мг, что соответствовало 0,5–1 мл, в 2–3 приема; в возрасте от 1 года до 3-х лет – по 200–400 мг (соответственно 1–2 мл) 3 раза в сутки. Препарат назначали за 30 минут до приема пищи. Примечательно, что одним из преимуществ «Агвантара» следует считать удобство при расчете дозы, т.к. он выпускается в контейнерах вместе с дозирующим шприцем и/или мерным стаканчиком.

На фоне проводимой общепринятой, традиционной терапии с включением антибиотиков, симптоматических средств выздоровление констатировали во всех без исключения случаях. Выздоровлению детей сопутствовала полная обратная клиническая симптоматика пневмонии в виде нормализации температуры тела, устранения проявлений интоксикационного синдрома, признаков дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Повторное исследование маркеров, отражающих функциональное состояние клеточного энергетического обмена проводилось через 10–12 дней показало, что динамика показателей, у детей в группах с ОВП и НВП в зависимости от характера терапии, оказалась различной. В частности, оценивая показатели эндогенной интоксикации (СМП и лактат) в группе детей с НВП, следует отметить в целом положительную динамику, связанную, во-первых, – со снижением уровня СМП в обеих группах (традиционной терапии и лечения с дополнительной коррекцией агвантаром). Однако, в подгруппе детей с ОВП снижение уровня оказалось менее выраженным (с  $1,61 \pm 0,28$  г/л до  $0,89 \pm 0,09$  г/л), нежели во 2-й (с  $1,63 \pm 0,51$  г/л до  $0,58 \pm 0,05$  г/л, что уже практически не отличалось от нормального значения  $0,54 \pm 0,05$  г/л;  $p \leq 0,05$ ). Во-вторых, – с уменьшением содержания лактата, более выраженным в подгруппе больных, получавших коррекцию энергометаболических нарушений (с  $1,47 \pm 0,05$  ммоль/л до значения  $0,78 \pm 0,06$  ммоль/л, которое также приближалось к нормативу:  $0,65 \pm 0,06$  ммоль/л). В то же время в 1-й подгруппе подобной нормализации показателя не наступало (с  $1,46 \pm 0,08$  ммоль/л до  $1,20 \pm 0,03$  ммоль/л;  $p \geq 0,05$ ). Особый интерес представляло исследование в динамике у детей с НВП состояния митохондриального транспорта метаболизма путем повторного определения у них содержания общего карнитина в крови.

Выяснилось, что признаки карнитиновой недостаточности, обнаруживаемые у детей в разгар пневмонического процесса, имели различную динамику в зависимости от характера терапии. Менее позитивной она оказалась у больных, которые получали традиционное лечение заболевания ( $47,1 \pm 3,5$  ммоль/л, при исходном значении  $43,1 \pm 3,5$  ммоль/л). Более выраженные положительные сдвиги установлены в подгруппе детей с НВП, получавших коррекцию дефицита карнитина. Так, на фоне применения «Агвантара» содержание общего карнитина в крови увеличилось в 1,5 раза: с  $40,3 \pm 3,4$  до  $58,4 \pm 2,83$  ммоль/л. Данный показатель практически соответствовал среднему

значению уровня общего карнитина в крови, установленного у детей контрольной группы ( $60,4 \pm 3,8$  ммоль/л).

Параллельный анализ динамики показателей функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена, который проводили по состоянию активности анаэробного гликолиза. Определение повышенных значений лактата у обследованных детей подтвердило, что на высоте пневмонии с сопутствующей гипоксией, вследствие уменьшения доставки кислорода к тканям, развивается лактоацидоз.

Принимая во внимание динамику показателей содержания лактата (молочная кислота), отражающих у обследованных больных, наряду со степенью эндогенной интоксикации, и выраженность лактоацидоза, важным моментом представилось установление характерных сдвигов, которые касались определения пирувата в крови и его соотношения к лактату.

Высокие значения пирувата в крови, установленные среди детей с НВП в обеих подгруппах в разгар пневмонии, на фоне проводимого лечения имели тенденцию к восстановлению. Однако показатели содержания пирувата в крови в большей степени приблизились к нормальным значениям в подгруппе пациентов, которые на фоне общепринятой терапии, дополнительно получали коррекцию левокарнитином ( $0,07 \pm 0,001$  мкмоль/л, при исходном значении  $0,09 \pm 0,001$  мкмоль/л и контрольном –  $0,06 \pm 0,001$  мкмоль/л).

Коррекция энергометаболических нарушений миокарда, выполненная в подгруппе детей с НВП, сказалась и на соотношении пирувата к лактату. Так, если в подгруппах больных на высоте пневмонического процесса исходное соотношение составляло 16,2 (1-я подгруппа) и 16,3 (2-я подгруппа), то следует заметить, что приближение изучаемого коэффициента к нормальному значению (10,8), произошло только в подгруппе детей, получавших коррекцию левокарнитином (11,1).

Изучение показателя митохондриального фермента ЛДГ, отражающего состояние ферментативного звена клеточного энергетического обмена, у детей в динамике НВП также показало его различную активность в зависимости от характера терапии. В большей степени содержание ЛДГ уменьшилось среди пациентов подгруппы, которые получали коррекцию (с  $213,3 \pm 10,62$  Ед/л до  $86,8 \pm 4,31$  Ед/л, т.е. в 2,4 раза), при среднем показателе здоровых детей  $68,4 \pm 5,23$  Ед/л. Что касается подгруппы пациентов, получавших традиционное лечение, то у них изучаемый показатель снизился только в 1,5 раза ( $216,9 \pm 10,17$  Ед/л до  $143,8 \pm 6,23$  Ед/л).

Рассматривая результаты повторного изучения показателей, отражающих энергометаболические нарушения миокарда в подгруппах детей с осложненным течением пневмонии, следует констатировать, в целом, менее выраженные позитивные сдвиги. Это касалось динамики, как маркеров, характеризующих степень эндогенной интоксикации, так и параметров, отражающих состояние митохондриального транспорта метаболизма и функционального статуса метаболического звена клеточного энергетического обмена. Выяснилось, в частности, что, увеличенное в разгар ОВП в 4,3 раза содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) на фоне проводимой терапии характеризовалось

у всех больных заметным снижением, подтверждая обратное развитие клинических проявлений интоксикационного синдрома. Важно заметить, что снижение уровня СМП более интенсивно происходило в подгруппе детей, которые дополнительно получали коррекцию с использованием левокарнитина (с  $2,35 \pm 0,61$  г/л до  $1,46 \pm 0,07$  г/л, т.е. в 1,6 раза). В то же время в подгруппе пациентов, которым проводили общепринятое лечение, данный показатель уменьшился только в 1,2 раза (с  $2,32 \pm 0,44$  г/л до  $1,86 \pm 0,73$  г/л). Примечательно, что, несмотря на клиническое улучшение, уровень СМП в обеих группах еще не достигал границы статистической достоверности (в контрольной группе  $0,54 \pm 0,05$  г/л). Подобная тенденция установлена при определении другого маркера, отражающего выраженность ЭИ. Так, снижение содержания лактата (молочной кислоты) в подгруппе больных, получавших коррекцию, произошло в 2,1 раза (с  $2,85 \pm 0,19$  ммоль/л до  $1,35 \pm 0,06$  ммоль/л), а в подгруппе детей, находившихся на традиционном лечении, только в 1,7 раза (с  $2,87 \pm 0,2519$  ммоль/л до  $1,65 \pm 0,23$  ммоль/л). При этом результаты повторного изучения содержания лактата среди детей обеих подгрупп с ОВП также еще не достигали пределов статистически существенной значимости.

Более выраженные позитивные результаты получены при определении у больных с ОВП уровня общего карнитина крови, особенно в подгруппе детей, получавших дополнительно коррекцию «Агвантаром». В частности, дефицит карнитина в крови, составлявший в разгар болезни  $22,9 \pm 3,7$  ммоль/л, сократился более чем в 2 раза за счет увеличения его уровня до  $48,1 \pm 4,5$  ммоль/л. Примечательно, что данный показатель, не достигая уровня нормального значения, статистически существенно уже не отличался от показателя, установленного у здоровых детей контрольной группы. В то же время в подгруппе детей, не получавших коррекцию энергометаболических нарушений, нарастание общего карнитина в крови оказалось незначительным (с  $24,3 \pm 3,6$  ммоль/л до  $27,6 \pm 3,6$  ммоль/л) и по-прежнему достоверно отличалось от уровня здоровых детей группы контроля ( $60,4 \pm 3,8$  ммоль/л;  $p \geq 0,05$ ). Установленные на высоте пневмонического процесса высокие значения пирувата крови у детей с ОВП, в результате проводимого лечения характеризовались тенденцией к снижению. При этом выяснилось, что в большей степени показатели содержания пирувата в крови приблизились к нормативу в подгруппе детей, получавших коррекцию (с  $0,13 \pm 0,01$  мкмоль/л до  $0,07 \pm 0,002$  мкмоль/л, т.е. в 1,8 раза). Параллельно, в подгруппе детей с НВП снижение зарегистрировано в 1,6 раза.

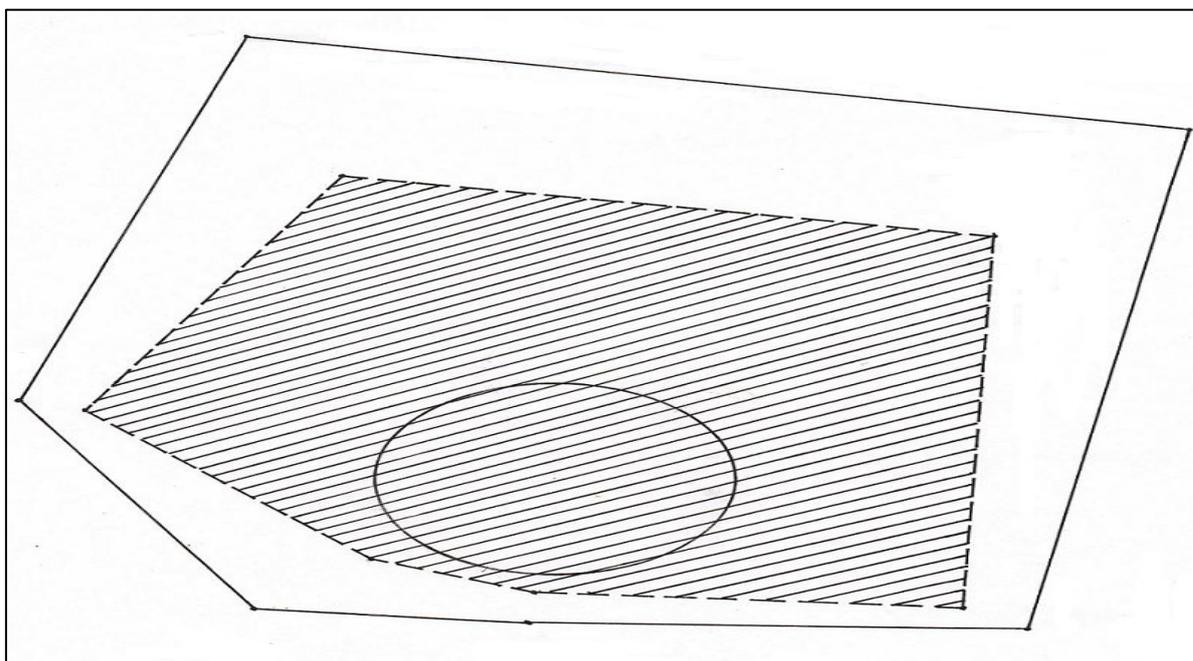
Естественно, полученные результаты в подгруппах детей с ОВП отразились на соотношении пирувата к лактату. В частности, в подгруппе больных, получавших коррекцию, изучаемый коэффициент уменьшился от резко нарушенного значения (21,9) до 16,8, т.е. в 1,3 раза. В то же время в подгруппе сравнения данный коэффициент изменился не существенно (с 19,1 до 18,3), что свидетельствовало о сохраняющихся энергометаболических нарушениях миокарда у этих больных.

Повторное определение фермента ЛДГ у детей с ОВП позволило установить снижение его активности, прежде всего, в подгруппе больных, получавших коррекцию (с  $289,6 \pm 10,21$  Ед/л до  $109,8 \pm 7,45$  Ед/л, т.е. в 2,6 раза, при среднем

показателе здоровых детей  $68,4 \pm 5,23$  Ед/л. Что касается подгруппы пациентов, получавших традиционное лечение, то у них изучаемый показатель снизился только в 1,6 раз: с  $282,4 \pm 11,63$  Ед/л до  $176,3 \pm 6,23$  Ед/л (рисунок 8).

Важно заметить, что отчетливой тенденции к восстановлению, нарушенного в разгар заболевания, энергометаболического статуса, сопутствовало и заметное улучшение клинических параметров, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы. В частности, у многих больных (72–82,7 %) констатирована отчетливая тенденция к нормализации ритма сердечных сокращений и восстановлению звучности тонов сердца (рисунок 9).

Вместе с тем, у каждого пятого больного с ОВП (9 из 44; 20,4 %) отчетливого восстановления, как по данным объективного обследования сердечно-сосудистой системы, так по результатам изучения морфофункциональных показателей, отражающих, прежде всего, деятельность миокарда, отмечено не было (рисунок 10). В подобных случаях сохранялись увеличенный в размере диаметр правого желудочка (в среднем на 22 %), нарушенное соотношение диаметров левого и правого желудочков (менее нормального значения на 18 %), повышенная систолическая амплитуда движения межжелудочковой перегородки на 16 %, что свидетельствовало все еще об увеличении объемной перегрузки правого желудочка. Страдала также и насосная функция левого желудочка, однако выраженность ее нарушения определенно уменьшилась (в среднем на 14 % установлено снижение контрактильной функции миокарда).



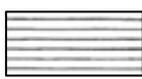
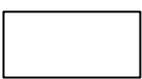
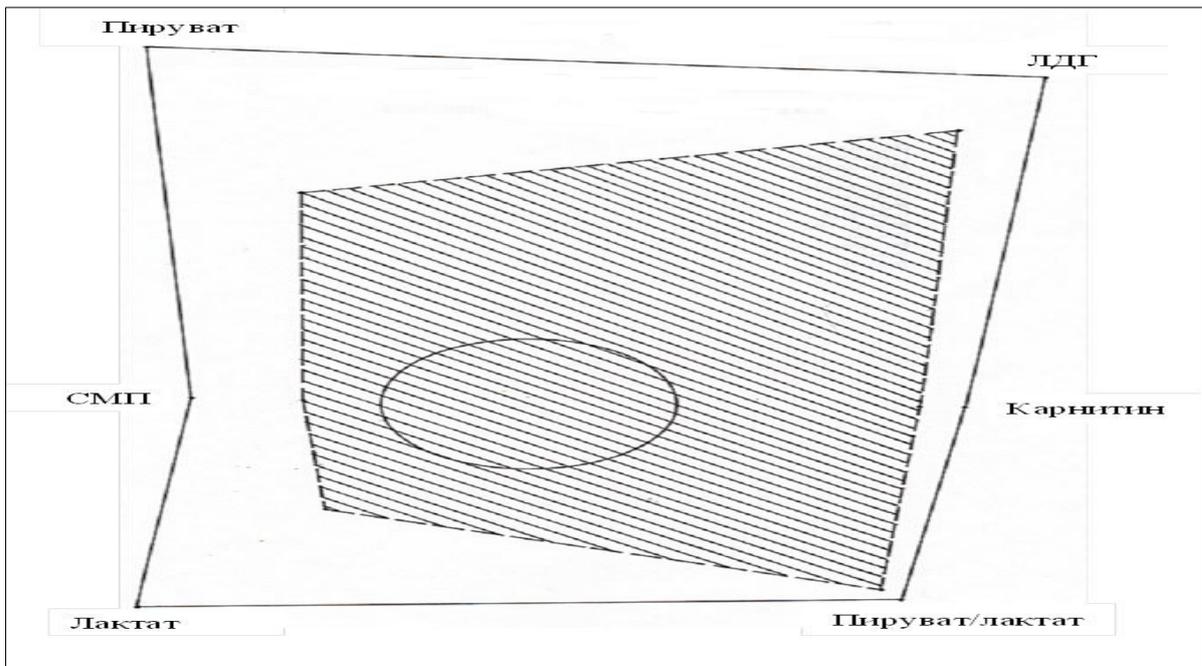
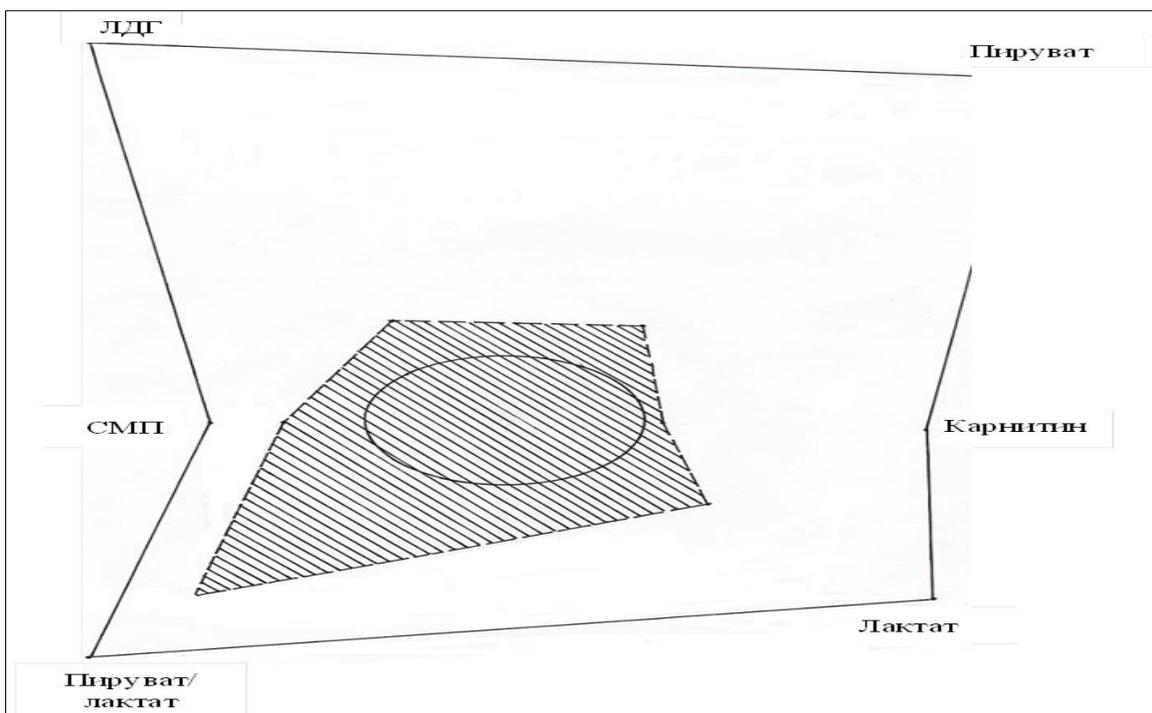
 – до лечения, 
  – после лечения

Рисунок 8 – Многолучевые фигуры степени отклонения от контроля (t-критерий) значений энергометаболических показателей до и после традиционного лечения у больных с неосложненной пневмонией



 – до лечения, 
  – после лечения

Рисунок 9 – Степень отклонения от контроля (t-критерий) значений энергеметаболических показателей до и после традиционного лечения у больных



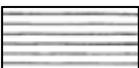
 – до лечения, 
  – после лечения

Рисунок 10 – Степень отклонения от норматива (t-критерий) энергеметаболических показателей до и после лечения с дополнительной коррекцией у детей с осложненной пневмонией

Таким образом, выполненные клинико-инструментальные и биохимические исследования дают основание утверждать положение, связанное с настоящей необходимостью проведения коррекции, закономерно обнаруживаемых энергOMETаболических нарушений миокарда у детей первого года жизни с внебольничной пневмонией, особенно при осложненном ее течении. Каких-либо побочных реакций при использовании препарата «Агвантар» отмечено не было ни в одном случае.

Наиболее эффективна коррекция подобных нарушений в виде дополнительного к общепринятой терапии назначения препарата «Агвантар» (левокарнитин) у детей с неосложненным течением пневмонии.

Применение коррекции у детей с ОВП также следует признать эффективным. Однако, учитывая исходную, более выраженную тяжесть состояния больных, выраженную у них интоксикацию, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, более глубокие изначальные нарушения и неполное восстановление параметров, характеризующих энергOMETаболический статус к моменту выздоровления, длительность коррекции путем использования левокарнитина нуждается в увеличении.

Во всех случаях выздоровления детей от пневмонии рекомендованный курс коррекции по месту жительства (амбулаторное лечение) составлял не менее месяца, с последующим контролем (содержание общего карнитина в крови). В единичных случаях назначение препарата продлевали до 2-х месяцев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлены теоретическое обоснование и новое решение актуальной научной проблемы современной медицины, которая заключается в разработке дифференцированного подхода к коррекции, закономерно обнаруживаемых энергометаболических нарушений при социально значимой патологии, – осложненном и неосложненном течении внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС. Результаты исследования позволили повысить качество диагностики и повысить эффективность лечения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС.

### ВЫВОДЫ

1. Из числа инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей среди больных, находившихся на лечении в ОДКБ, наибольшую удельную значимость занимают внебольничная пневмония (51,74 %) и острый обструктивный бронхит (34,53 %), значительно меньшую – острый бронхит (7,94 %) и рецидивирующий бронхит (5,77 %).

2. У детей раннего возраста с осложненным течением внебольничной пневмонии достоверно чаще регистрируются указания на патологическое течение беременности у матери (угроза прерывания, гестоз I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др.), отмеченные суммарно в 77,3 % случаев.

3. При осложненном течении пневмонии у детей раннего возраста наблюдается абсолютная суммарная встречаемость основных синдромов ПП ЦНС, что статистически значимо отличается от соответствующего показателя регистрации подобных синдромов при неосложненном течении заболевания (41,8%;  $p < 0,05$ ). Среди детей с осложненной пневмонией достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при неосложненном течении болезни и детей контрольной группы диагностируют синдромы двигательных нарушений (31,8 %, 13,9 % и 8,6 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 %, 9,3 % и 4,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 %, 6,9 % и 0). Примерно у трети обследуемых (28,7 %) зарегистрированы проявления двух – трех синдромов ПП ЦНС.

4. Наиболее высокие значения уровня нейрон-специфической энолазы, в качестве маркера повреждения мозговой ткани, установлены среди больных с осложненным течением пневмонии и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС ( $13,71 \pm 2,23$  нг/мл) в сравнении с неосложненной пневмонией ( $6,25 \pm 0,08$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) и детьми контрольной группы ( $2,64 \pm 1,16$  нг/мл;  $p < 0,05$ ).

5. В разгар ВП, особенно у детей с осложненным течением заболевания, основные морфофункциональные нарушения касаются правых отделов сердца. У 71,3 % больных диаметр правого желудочка увеличен в среднем 33,7 %. Показатель нарушенного соотношения диаметров левого и правого желудочков составил на 32 % и 82,7 %, менее нормального значения, соответственно. Нарастание систолической амплитуды движения межжелудочковой перегородки на 44 %, свидетельствующее об увеличении объемной перегрузки правого

желудочка, установлено в подавляющем количестве наблюдений (90,8 %). В 15,9 % случаев у детей с осложненным течением ВП зарегистрировано снижение контрактильной функции миокарда на 24,6 %.

6. У детей раннего возраста вне зависимости от тяжести течения ВП закономерно обнаруживаются признаки нарушенного митохондриального транспорта метаболизма в виде снижения содержания общего карнитина в плазме крови. В подавляющем большинстве случаев карнитиновая недостаточность сопутствует тяжелому, осложненному течению пневмонии и, чаще, – больным с признаками перинатального поражения ЦНС.

7. В разгар пневмонического процесса метаболизм углеводов претерпевает изменения, выражающиеся в активации и преобладании процессов гликолиза с последовательным накоплением в клетках и во внеклеточной жидкости избыточного содержания промежуточных продуктов (лактата), что объясняет формирование метаболического ацидоза у детей раннего возраста, страдающих внебольничной пневмонией.

8. Детям первых лет жизни вне зависимости от тяжести течения ВП сопутствует не только различная частота регистрации нарушенного уровня митохондриального фермента ЛДГ, но и степень выраженности этих нарушений. Наибольшая степень активности ЛДГ зарегистрирована среди детей с тяжелым течением пневмонии и сопутствующими признаками ПП ЦНС, что вероятно, отражает свойственное динамике пневмонического процесса состояние аэробного или напряженности (в условиях гипоксии, лактоацидоза, гиперкапнии) анаэробного гликолиза.

9. Осложненному течению пневмонии сопутствуют более выраженные нарушения энергетического гомеостаза организма ( $t = 14,6$ ;  $p < 0,001$ ), по сравнению с детьми с неосложненным воспалением легких ( $t = 9,5$ ;  $p < 0,001$ ). Значимость выявленных нарушений в случаях осложненной пневмонии оказалась на 53,6 % выше, чем у детей с неосложненной пневмонией.

10. Анализ ранговых структур степени отклонения от норматива значений изучаемых показателей в группах больных свидетельствует о ведущем значении дефицита карнитина в нарушении энергетического обмена, что следует считать основополагающим критерием для дополнительного включения в комплекс лечения внебольничной пневмонии левокарнитинсодержащего препарата.

11. Использование с целью коррекции энергометаболических нарушений препарата «Агвантар» (левокарнитин) вне зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии является доказательно эффективным, в большей степени у детей с неосложненным течением болезни. Отчетливой тенденции к восстановлению, нарушенного в разгар заболевания энергометаболического статуса, сопутствует позитивная динамика клинико-эхографических параметров, отражающих деятельность сердечно-сосудистой системы в 82,7 % случаев.

12. Обследование детей с острым бронхитом свидетельствует об отсутствии каких-либо, статистически значимых отклонений показателей, характеризующих состояние энергетического обмена. Не установлено влияние проявлений поражения ЦНС на характер и частоту развития осложнений при остром бронхите.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка частоты регистрации и характера разнообразных интра-, ante- и постнатальных факторов (угроза прерывания беременности, гестоз I и II половины, хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, анемия и др. осложненное течение беременности, патологическое течение родов у матери, ее возраст, недоношенность ребенка и др.), позволяют рассматривать их в качестве предрасполагающих к развитию и неблагоприятному течению внебольничной пневмонии у детей раннего возраста.

2. В практической деятельности педиатра, детского невролога с целью своевременной диагностики и коррекции нарушенного неврологического статуса, целесообразно учитывать, что среди детей с осложненной пневмонией достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при неосложненном течении болезни диагностируют синдромы двигательных нарушений (31,8 % и 13,9 %, соответственно), задержки психомоторного развития (15,9 % и 9,3 %) и повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (25,0 % и 6,9 %).

3. С целью констатации степени органического поражения мозговой ткани у детей раннего возраста с пневмонией и сопутствующими признаками ПП ЦНС рекомендуется определение содержания нейрон-специфической энolahзы.

4. В качестве информативных критериев оценки тяжести течения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующим перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС) целесообразно исследование уровня средне молекулярных пептидов и молочной кислоты.

5. У детей раннего возраста с ПП ЦНС вне зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии с целью выявления расстройств митохондриального транспорта метаболизма рекомендуется исследование содержания общего карнитина в крови.

6. С целью оценки функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена, характеризующего активность анаэробного гликолиза, целесообразно исследование у детей с ВП содержания лактата (молочная кислота) и пирувата (пировиноградная кислота) в крови, а также показателя их соотношения (лактат/пируват).

7. Для изучения состояния ферментативного звена клеточного энергетического обмена у детей с неосложненной и осложненной внебольничной пневмонией рекомендуется путем определения энергометаболической активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови – лактатдегидрогеназы.

8. Учитывая характер выявленных энергометаболических нарушений миокарда с преобладанием карнитиновой недостаточности, детям независимо от тяжести течения ВП, в качестве оптимального препарата с кардиометаболическим действием рекомендуется «Агвантар» (Левокарнитин), характеризующийся высокой терапевтической эффективностью, безопасностью.

9. Применение «Агвантара» пациентам рекомендуется в виде раствора для приема внутрь. Выпускается в контейнерах вместе с дозирующим шприцем и/или мерным стаканчиком. Детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года препарат

назначают по 100–200 мг, что соответствует 0,5–1 мл, в 2–3 приема; в возрасте от 1 года до 3-х лет – по 200–400 мг (соответственно 1–2 мл) 3 раза в сутки. Препарат принимается за 30 минут до приема пищи.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР (статьи):

1. Гончарова, Т. А. Маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 64–67.
2. Гончарова, Т. А. Особенности ферментативного звена клеточного энергетического обмена при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 244–246.
3. Гончарова, Т. А. Оценка средне молекулярных пептидов как маркера эндогенной интоксикации при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Университетская Клиника. – 2017. – Т. 2, № 4 (25). – С. 21–24.
4. Гончарова, Т. А. Особенности перинатального анамнеза у детей первых лет жизни с внебольничной пневмонией [Текст] / Т. А. Гончарова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 77–81.
5. Гончарова, Т. А. Особенности митохондриального транспорта метаболизма при неосложнённой и осложнённой внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 76–79.
6. Гончарова, Т. А. Место и роль L-карнитина в практике неонатолога и педиатра (литературный обзор) [Текст] / Т. А. Гончарова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 72–78.
7. Гончарова, Т. А. Состояние сердечно-сосудистой системы при осложнённой и неосложнённой внебольничной пневмонии у детей первых лет жизни с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 27, № 3. – С. 69–71.
8. Гончарова, Т. А. Характеристика неврологического психомоторного статуса детей раннего возраста с внебольничной пневмонией [Текст] / Т. А. Гончарова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 60–62.
9. Гончарова, Т. А. Характер и эффективность коррекции карнитиновой недостаточности при неосложнённой и осложнённой внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 28–32.

10. Гончарова, Т. А. Активность нейрон-специфической энolahзы при пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 50–54.
11. Гончарова, Т. А. Значимость показателей эндогенной интоксикации и клеточного энергетического обмена с позиции доказательной медицины при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 50–54.

**Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР  
(тезисы):**

12. Гончарова, Т. А. Карнитинoвая недостаточность и особенности ее коррекции при пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Университетская Клиника. – 2017. – Приложение. – С. 120 (тезисы).

**Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки РФ  
(статья):**

13. Гончарова, Т. А. Функциональное состояние метаболического звена клеточного энергетического обмена при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2. – С. 35–39.

**Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ЛНР  
(статья):**

14. Гончарова, Т. А. Неврологический статус и частота регистрации маркера повреждения мозговой ткани у детей раннего возраста с внебольничной пневмонией и сопутствующим перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Проблемы экологической и медицинской генетической и клинической иммунологии. – 2018. – № 4 (148). – С. 27–32.
15. Гончарова, Т. А. Состояние митохондриального транспорта метаболизма при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Проблемы экологической и медицинской генетической и клинической иммунологии. – 2018. – № 1 (145). – С. 28 – 32.
16. Гончарова, Т. А. Особенности метаболического звена клеточного энергетического обмена при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова // Проблемы экологической и медицинской генетической и клинической иммунологии. – 2019. – № 3. – С. 300 – 305.

**Публикации в нецензурируемых изданиях ДНР (статьи):**

17. Гончарова, Т. А. Частота и характер нарушений метаболического звена клеточного энергетического обмена при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС [Текст] / Т. А. Гончарова, Е. В. Прохоров // Проблемные вопросы педагогики и медицины: сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского (XII выпуск). – Донецк, 2017. – С. 62 – 65. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, анализ результатов; соавтором выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования).*
18. Гончарова, Т. А. Влияние перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС на частоту развития и характер течения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста [Текст] / Т. А. Гончарова // Проблемные вопросы педагогики и медицины: сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского (XIII выпуск). – Донецк, 2018. – С. 272 – 274.
19. Прохоров, Е. В. Особенности диагностики, течения и терапии микоплазменной пневмонии у детей [Текст] / Е. В. Прохоров, Т. А. Гончарова // Проблемные вопросы педагогики и медицины: сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского (XIV выпуск). – Донецк. – 2019. – С. 137 – 139. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, анализ результатов; соавтором выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования).*

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

Ап – систолическая амплитуда  
АОЗ – антиоксидантная защита  
ВП – внебольничная пневмония  
ДА – диаметр аорты  
Дд – давление диастолическое  
ДМ – дистрофия миокарда  
ДЛЖ – диаметр левого желудочка  
ДЛП – диаметр левого предсердия  
ДПЖ – диаметр правого желудочка  
ДПО – долевое периферическое сопротивление  
Дс – давление систолическое  
ДЭхоКГ – доплерэхокардиография  
ИВЗ ОД – инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания  
КЭО – клеточный энергетический обмен  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
МК – молочная кислота  
НВП – неосложненная внебольничная пневмония  
ОБ – острый бронхит  
ОВП – осложненная внебольничная пневмония  
ПП ЦНС – перинатальное поражение ЦНС  
СМП – средне молекулярные пептиды  
ФВ – функция насосная  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ЭИ – эндогенная интоксикация